阿司匹林——关节置换术后抗凝新观念

曹时亮，任毅，冯宾

中国医学科学院　北京协和医学院　北京协和医院骨科，北京　100730

通讯作者：冯宾　电话：010-69152800，　Email：fengbin@pumch.cn

【摘要】静脉血栓栓塞症是关节置换术后的严重并发症，有效的术后抗凝是其最主要的预防及治疗措施。低分子肝素、Xa 因子抑制剂等抗凝药物是目前静脉血栓栓塞症预防的首选药物，虽然其疗效肯定，出血风险较低，但仍有价格较高、使用及保存不便等问题。近年来，部分指南及研究认为抗血小板药物阿司匹林同样可用于关节置换术后静脉血栓栓塞症的预防，其与抗凝药物预防效果相似，安全性好，具有价格低廉、无需监测、口服方便等优点，且小剂量阿司匹林即可有足够的预防效果。另有研究认为，阿司匹林相比于抗凝药物，围手术期出血风险更低。总结而言，阿司匹林用于关节置换术后静脉血栓栓塞症预防疗效肯定且安全性好，是关节置换术后抗凝药物的新选择。

【关键词】阿司匹林；静脉血栓栓塞症；预防；关节置换术

Aspirin，A New Choice for Prevention of Venous Thromboembolism After Arthroplasty

CAO Shi-liang, REN Yi, FENG Bin

Department of Orthopedic Surgery, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: FENG Bin Tel: 010-69152800，Email：fengbin@pumch.cn

【Abstract】Venous thromboembolism is a serious complication after orthopedics arthroplasty, which could result in significant loss of patients’ satisfaction of artificial joint. In some extreme cases, it also could lead to deaths of patients owing to respiration and circulation failure. The most important and effective method to prevent this complication is anti-coagulation therapy preoperative, that could greatly reduce the incidence of venous thromboembolism after arthroplasty. Anticoagulant drugs, such as low molecular weight heparin, Xa factor inhibitors, are first choices for anti-coagulation therapy after arthroplasty. These drugs have certain effect and low risk of bleeding postoperative, but there are still some deficiencies, including expensiveness, injections and so on. Aspirin is a historical antiplatelet drug, now some guides and researches suggest it also can be a choice for prevention venous thromboembolism after arthroplasty. In these researches, they found aspirin has similar prophylactic effect and safety compared to anticoagulant drugs of prevention of venous thromboembolism after arthroplasty. Aspirin is cheaper, economical, and it could be oral application, that is convenient for patients. Some researchers also believe aspirin has lower bleeding rates compared with anticoagulant drugs. In terms of drugs doses, low dose aspirin could have sufficient preventive effect for venous thromboembolism, and that could reduce the gastrointestinal adverse reactions of aspirin. In conclusion, aspirin is a new choice for prevention of venous thromboembolism after arthroplasty.

【Keywords】Aspirin; Venous Thromboembolism; Prevention; Arthroplasty

静脉血栓栓塞症（Venous Thromboembolism, VTE）是关节置换术后较常见的严重并发症，包括深静脉血栓形成（Deep Vein Thrombosis, DVT）及肺栓塞（Pulmonary Embolism, PE）两种形式，其中肺栓塞是关节置换术后患者院内非预期死亡的重要原因。积极有效的药物抗凝是关节置换术后 VTE 预防及治疗的重要措施[1]。低分子肝素、Xa 因子抑制剂等抗凝药物疗效肯定，出血风险低，目前广泛推荐用于关节置换术后 VTE 预防，但

有价格昂贵、使用不便等弊端。阿司匹林有抑制血小板聚集，抗动脉血栓形成的作用，目前广泛用于心脑血管疾病的预防治疗。近几年研究认为阿司匹林对于静脉血栓形成同样具有预防作用[2,3,4]，且相比于抗凝药物价格低廉、使用方便，但阿司匹林应用于关节置换术后 VTE 预防的有效性及安全性仍存在争议[2,5]，现就此方面研究现状综述如下：

一、阿司匹林的抗栓机制及临床应用

阿司匹林最早于 1899 年作为非处方止痛药问世，早期主要应用于发热、镇痛以及非感染性炎症的治疗，而对于凝血过程的影响最早于 1945 年由 Rudolf Singer 报道。1970 年 John Vane 首次阐述了阿司匹林对于前列腺素的抑制作用，而后更深层次的研究则进一步揭示了阿司匹林的作用机制：阿司匹林通过不可逆的乙酰化环氧合酶（COX）丝氨酸位点，从而阻断 COX 催化位点与底物的结合，致使 COX 永久失活，抑制 COX 催化产生的前列腺素。

血小板的聚集作用对于血栓形成具有重要意义，而血栓烷 A2（TXA_2）是由血小板产生的强有力的血小板聚集刺激因子和血管收缩剂，对促进血栓的发生发展意义重大。COX-1 是血小板合成 TXA_2 过程中的关键催化酶，阿司匹林可通过不可逆的抑制血小板 COX-1 活性，减少 TXA_2 合成，抑制血小板的聚集，从而抑制血栓的形成。由于血小板没有细胞核，无法重新合成新的 COX-1，因此阿司匹林对于血小板 TXA_2 合成的抑制是永久性的。人体血小板的寿命约 7-10 天，每日约有 10%的更新率，停药后 5-6 天，约 50%以上的血小板更新后，凝血功能才可恢复正常。阿司匹林持续且稳定的抗血小板聚集作用对于动脉血栓的预防有着重要意义，国内外指南均推荐阿司匹林常规用于心脑血管疾病的一级及二级预防。

近些年，阿司匹林在 DVT、PE 等静脉血栓预防中的作用逐渐受到关注，其用于静脉血栓预防的相关机制可能与抑制血小板功能、凝血酶原激活、纤维蛋白形成等重要凝血步骤或结构有关[3]。部分组织学研究认为，在静脉血栓的发生发展中，同样存在血小板激活和聚集的过程，其所释放的血小板 α 颗粒等细胞内物质，对于静脉血栓的形成具有重要促进作用，且血小板聚集所提供的细胞膜对于凝血活酶、纤维蛋白原、vWF 等凝血物质的激活及发挥作用具有重要意义，这是阿司匹林用于静脉血栓预防的血小板依赖机制[3,6]。另外，阿司匹林还可通过非血小板相关途径抑制静脉血栓的形成，有研究认为：阿司匹林可减少组织因子的表达、增加组织因子途径抑制物（TFPI）的分泌以及乙酰化凝血酶原和血小板膜成分，从而减少凝血酶的激活，降低凝血酶活性，抑制静脉血栓的形成，此种抑制作用在内膜损伤所致的血栓形成过程中意义较大[3,7-9]。而在血栓形成的后期，阿司匹林纤维蛋白原部分赖氨酸残基的乙酰化，降低纤维蛋白原的聚合能力，从而改变纤维蛋白凝块结构，增加其溶解性，降低血栓稳定性，促进静脉血栓的降解[10-12]。阿司匹林用于静脉血栓预防机制相关的基础研究结果向临床中阿司匹林用于静脉血栓预防提供了一定的理论基础。

二、VTE 发生机制及预防

VTE 是骨科关节大手术后较为常见的严重并发症，包括 DVT 以及 PE 两种形式。DVT 主要表现为下肢肿胀及肌肉疼痛，严重影响患者术后关节功能恢复和手术满意度。PE 则是危及患者生命的严重并发症，是目前骨科大手术后院内非预期死亡的重要原因。

目前经典 Virchow 三角理论被认为是 VTE 的发生的主要机制。Virchow 三角理论认为，高凝状态、血液停滞、血管内膜损伤是导致 VTE 发生的三大危险因素。骨科关节置换术后患者下肢活动减少，下肢肌肉泵功能减弱，导致下肢血液回流瘀滞；手术出血、术中体液丢失、术后补液不足等导致血液浓缩，患者高龄，术后炎症反应均可出现血液高凝状态；手术操作过程中的牵拉、挤压等可造成下肢血管内膜损伤；此三方面是导致骨科关节置换术后 VTE 高发生率的重要原因。

自 2009《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》广泛实施以来，我国人工关节置换术（Total Joint Arthroplasty, TJA）术后 DVT 发生率显著下降，充分证明积极有效的预防措施是关节置换术后 DVT 治疗最重要的措施[1]。《2016 年中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》（后简称 2016 年指南）推荐骨科大手术患者在充分评估患者血栓及出血风险后，均应给予抗凝药物进行药物血栓预防[1]。目前我国使用的抗凝药物主要包括：普通肝素、低分子肝素、Xa 因子抑制剂、维生素 K 拮抗剂、抗血小板药物，其中低分子肝素、磺达肝癸钠、阿哌沙班、利伐沙班四种药物是 2016 年指南明确推荐用于关节置换术后的血栓预防药物[1]。

普通肝素、维生素 K 拮抗剂虽可有效降低关节置换术围手术期 VTE 风险，但因其存在治疗剂量范围窄，使用个体化要求高，出血风险较高，使用时需常规检测凝血功能等问题，目前已逐渐减少使用甚至停用。低分子肝素（Low Molecular Weight Heparin, LMWH）用于关节置换术后 VTE 预防疗效确切，且出血风险较小，但 LWMH 为注射剂型，使用需皮下注射，且有诱发肝素诱导的血小板减少症（Heparin-Induced Thrombocytopenia,HIT）风险。Xa 因子抑制剂为新型口服抗凝药物（New Oral Anticoagulants, NOACs），使用方便，出血风险小，多数研究认为其用于 VTE 预防效果肯定，且其治疗窗宽，使用无需监测，是目前 VTE 药物预防发展的新方向，但 NOACs 药物价格昂贵，大大增加患者经济负担[13]。

三、阿司匹林用于 TJA 术后 VTE 的预防

阿司匹林作为抗血小板药物的代表，其用于动脉血栓疾病预防疗效肯定且安全性好，广泛用于心脑血管疾病的一、二级预防。而在静脉血栓疾病方面，较早的一项荟萃分析中指出，使用抗血小板药物（以阿司匹林为代表）对 8000 例整形外科及普通外科术后 VTE 高危病人进行血栓预防后发现，病人围手术期 DVT 及 PE 发生率显著下降[4]。WARFASA 以及 ASPIRE 两项前瞻性双盲随机对照实验均认为阿司匹林可以显著降低复发性静脉血栓的发生率[3]。但对于其是否可作为关节置换术后 VTE 常规预防药物仍有一定争议。

阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防最早于 1971 年由 Salzman 等报道，其认为阿司匹林可用于 THA 术后静脉血栓预防，其疗效及出血风险与华法林相似[14]。但由于既往阿司匹林用于 VTE 预防的相关研究证据较少，同时疗效肯定、风险较小的低分子肝素等新兴抗凝药物迅速发展，使阿司匹林始终未广泛应用于 TJA 术后 VTE 的预防。近年来，随着关节置换术后血栓预防的广泛实施，使用低分子肝素等抗凝药物所带来的经济负担，使用不便，出血风险等问题逐渐显现。阿司匹林作为一种经济、便捷、安全的经典抗栓药物，其是否可用于关节置换术后 VTE 预防的问题再次得到广大学者的关注。

3.1 阿司匹林用于 TJA 术后 VTE 预防的疗效

在 2012 年发布的 ACCP(American College of Chest Physicians)第 9 版血栓治疗及预防指南以及 AAOS(American Academy of Orthopedics Surgeons)指南中，阿司匹林与低分子肝素、利伐沙班等均推荐于 THA 或 TKA 术后患者 VTE 预防，其证据等级为 IB 级[15-16]。且近期关于阿司匹林的许多研究也认为阿司匹林可用于关节置换术后 VTE 的预防。

尽管目前 ACCP、AAOS 指南在内的多种血栓预防相关指南均推荐阿司匹林可用于静脉血栓预防，然而目前低分子肝素、Xa 因子抑制剂等抗凝药物仍然是 TJA 后 VTE 预防最常用的药物。目前部分研究认为阿司匹林同样可用于 TJA 后 VTE 预防，其疗效肯定。2000 年 Lancet 发表的 PEP 研究结果认为，阿司匹林可有效降低 VTE 高风险患者 PE 及 DVT 的发生率。该研究共纳入了 13356 例股骨颈及股骨近端骨折患者及 4088 例择期关节置换术患者，将其分为两组分别予以 160mg 阿司匹林和安慰剂治疗。研究结果显示在髋部骨折患者中，阿司匹林组患者 VTE 发生率为 1.6%（105/6679），安慰剂组

为 2.5%（165/6677），阿司匹林使 VTE 发生率约减少了 1/3（P=0.0003），在致死性肺栓塞的发生上，阿司匹林相比于安慰剂可显著降低 PE 发生率（0.3% vs.0.6%, P=0.002）。而在择期关节置换术患者中，阿司匹林组 VTE 发生率为 1.1%（23/2047），安慰剂组为 1.4%（28/2041），但差异不具有统计学意义（P=0.4）[17]。David R. Anderson 等对于使用抗凝药物序贯阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防的效果进行了相关研究。David R. Anderson 发表于 2010 年的研究认为，低分子肝素序贯阿司匹林进行 THA 术后血栓预防，相比于持续使用低分子肝素其疗效无明显差异（阿司匹林 vs.低分子肝素：0.3% vs 1.3%，非劣效试验：P＜0.001，优效试验：P=0.22）[18]。另一篇研究则对比了使用利伐沙班序贯阿司匹林与持续使用利伐沙班进行关节置换术后 VTE 预防的疗效，研究结果显示两者在 VTE 预防效果方面并无统计学差异（阿司匹林 vs.利伐沙班：0.64% vs 0.70%，非劣效试验：P＜0.001，优效试验：P=0.84）[19]。Chu J 等回顾性分析了 231780 例人工全膝关节置换术（Total Knee Arthroplasty，TKA）患者及 110621 例人工全髋关节置换术（Total Hip Arthroplasty，THA）患者分别使用阿司匹林、抗凝药物、阿司匹林联合抗凝药物三种术后血栓预防方案后 VTE 发生情况，结果表明术后单独使用阿司匹林患者 VTE 发生率与抗凝药物相似，使用阿司匹林与 VTE 发生风险之间无明显相关性（TKA 患者 OR：0.34[0.24-0.48]；THA 患者 OR：0.82[0.45-1.51]）[20]。2014 年 Raphael 等对 2800 例使用阿司匹林进行 VTE 预防的 TJA 患者与 26123 例使用华法林的患者进行 6 个月的随访后发现，阿司匹林组患者 VTE 发生率更低（DVT：0.29% vs. 0.99%，P＜0.001；PE 0.14% vs. 1.07%，P＜0.001），作者认为阿司匹林联合间歇充气加压装置等物理预防对于 VTE 预防疗效肯定且可减少并发症发生[21]。2017 年一篇纳入 110643 例患者的荟萃分析结果表明阿司匹林可用于各种原因所致的 VTE 的预防并减少出血相关并发症的发生，其相比于利伐沙班、低分子肝素等疗效相似[22]。2014 年的一篇前瞻性随机对照研究中，对于 TKA 术后阿司匹林、利伐沙班以及低分子肝素进行 VTE 预防的疗效进行了对比，研究认为利伐沙班疗效优于阿司匹林(3(2.94%)vs. 18 (16.36%), P=0.017)，而阿司匹林与低分子肝素疗效相似(14(12.50%)vs. 18 (16.36%), P=0.831)[23]。Yi 等报道的一项前瞻性随机对照研究显示，TKA 术后使用阿司匹林相比于低分子肝素序贯利伐沙班进行血栓预防，其 DVT 发生率无明显差异（阿司匹林 vs.抗凝药物：16.7% vs 18.3%，P=0.5），随访过程中无症状性 VTE 出现[24]。Perez Agaba 等、Guy Cafri 等的回顾性研究均认为阿司匹林可用于关节置换术后 VTE 预防，其在 2-3 个月的随访时间内 VTE 发生率较抗凝药物相似[25,26]。

然而在实际临床工作中，单独使用阿司匹林进行关节置换术后 VTE 药物预防的患者所占比例仍然较小。Chu J 等的研究中表明，在 231780 例 TKA 患者中仅有 7.5%的患者单独使用阿司匹林进行 VTE 预防，而在 110621 例 THA 患者中，单独使用阿司匹林进行 VTE 预防的患者所占比例为 8.0%，相比之下，使用抗凝药物或抗凝药物+阿司匹林进行 VTE 预防的患者在 TKA 及 THA 中所占的比例分别为 92.5%及 92.0%。尽管该研究认为单独使用阿司匹林对于关节置换术后 VTE 预防的疗效肯定，但是抗凝药物仍然为关节置换术后 VTE 预防的首选药物，单独使用阿司匹林进行 VTE 预防不是常规选择[20]。临床工作中，阿司匹林主要用于动脉血栓相关疾病的预防及治疗，对于静脉血栓而言，过去认为其抗栓机制与 TJA 术后静脉血栓发生机制不符，因而考虑使用阿司匹林用于 VTE 预防效果可能弱于抗凝药物。在 ACCP-9 指南中，阿司匹林尽管被推荐可用于关节置换术后 VTE 预防，但该指南仍推荐 LWMH 为骨科大手术后首要的 VTE 预防药物，而阿司匹林仅作为患者不便每日接受皮下注射治疗时的备选药物之一，且使用前需充分权衡利弊，例如更换阿司匹林可能带来疗效降低的风险[15]。

3.2 阿司匹林用于 TJA 术后 VTE 预防的安全性

用于关节置换术后 VTE 预防的药物除可高效预防静脉血栓形成外，应有较低的出血风险，以及经济方便，便于管理等优点。过去，阿司匹林被认为是围手术期出血的潜在危险因素，其抗血小板作用会增加患者围手术期出血量、输血率以及术后的引流量，因此，围手术期通常不建议使用阿司匹林[27]。近年也有相关文献报道，新型口服抗凝药利伐沙班、达比加群等可增加患者围手术期出血风险、延长住院时间[5,23,26]。PEP 研究在对 13356 例股骨颈及股骨近端骨折患者术后 35 天的随访后发现，使用 160mg 阿司匹林进行 VTE 预防的患者围手术期血色素下降水平较安慰剂组患者更大（2.3g/L＞2.0g/L，P＜0.0001），总体输血率更高（2.9%＞2.4%，P=0.04），平均红细胞输注单位更多（367ml＞315ml，P＜0.0001）。在该研究中，尽管阿司匹林的使用可增加患者围手术期出血风险，但其研究随访时间为术后早期，且无致死性出血事件的发生[17]。目前，随着外科手术技术、手术止血手段等的迅速发展，阿司匹林对于围手术期出血相关并发症的影响逐渐减少，多数学者认为围手术期持续使用阿司匹林并不会增加围手术期显性及隐性失血量。David R. Anderson 发表于 2013 年及 2018 年的两篇前瞻性研究报道中，均认为抗凝药物序贯 81mg 阿司匹林围手术期 VTE 预防相比于持续使用抗凝药物，其并不会增加围手术期失血量[18-19]。Patel 等对多篇相关文献进行分析后认为在充分评估出血及血栓事件风险后，围手术期持续使用阿司匹林并不会增加围手术期失血量。且对于合并有冠心病、脑梗死等心脑血管疾病的骨科大手术患者，围手术期持续使用阿司匹林可降低患者围手术期急性心脑血管事件风险[28]。Meier 等、Schwab 等研究均认为，在合理有效的关节置换围手术期血液管理措施下，围术期持续使用阿司匹林并不会增加患者手术及术后失血量，且可避免因阿司匹林撤退综合征而导致的围手术期血栓事件风险增加[29,30]。Radzak 等对 377 例 TKA 患者回顾性分析后认为，使用依诺肝素进行血栓预防的患者围手术期血红蛋白下降水平显著大于阿司匹林组患者，依诺肝素组患者围手术期有更高的输血率。而在 VTE 预防方面，依诺肝素与阿司匹林效果相似[31]。Yi 等报道的一项前瞻性对照研究表明阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防，其失血量少于低分子肝素序贯利伐沙班方案（阿司匹林 vs.抗凝药物：33.4±3.7g/L＜38.1±3.8g/L，P＜0.001），该研究同时发现阿司匹林患者术后出现皮下瘀斑情况相比于抗凝药物较少[24]。关节置换术后较高的 VTE 发生风险可持续数月之久，患者一旦发生 VTE 事件，其死亡风险或出现其余后遗症的风险较高。相比之下，尽管使用阿司匹林可能增加患者围手术期出血风险，但相比于 VTE 发生风险及其后果而言，关节置换术后使用阿司匹林进行 VTE 预防对患者而言获益更高。

另有部分研究认为，使用阿司匹林可能减少术后伤口并发症的发生率以及避免肝素诱导的血小板减少症等少见并发症。Zou 等的前瞻性研究尽管认为利伐沙班对于 VTE 的预防疗效优于阿司匹林，但同时该研究发现在 4 周的随访中，利伐沙班（10mg/d）相比于阿司匹林（100mg/d）可增加围手术期隐性失血量（1.71L＞1.30L，P=0.004），此外利伐沙班组患者围手术期伤口并发症风险增高（5（4.9%）＞2（1.82%），P=0.014），术后出现皮下瘀斑病例数较阿司匹林组患者增多（74（72.55%）＞54（49.09%），P=0.039）[23]。Bloch 等对 1728 例 TJA 患者围手术期伤口渗出情况进行对比研究发现，达比加群相比于低分子肝素序贯阿司匹林进行 VTE 预防可显著增加围手术期伤口渗液情况（20% vs. 5%，P＜0.001）[5]。Kulshrestha 等则认为阿司匹林相比于低分子肝素可降低 TJA 术后伤口相关并发症风险（2/194(1%) vs.56/706(7.9%)，P=0.0005）[32]。肝素诱导的血小板减少症（HIT）是围手术期使用肝素类抗凝药物进行血栓预防的少见并发症，在使用低分子肝素抗凝治疗的患者中，其发生率虽然较低（LMWH 约 0.1-1%,普通肝素约 3-5%），但因其所导致的凝血功能异常可大大增加患者围手术期血栓及出血风险[33,34]。

胃肠道反应是阿司匹林最为常见的不良反应。PEP 研究中，使用 160mg 阿司匹林进

行 VTE 预防的患者较安慰剂组患者有更高的胃肠道出血风险[17]，而既往研究认为阿司匹林的胃肠道毒性反应为剂量依赖性，较小剂量的阿司匹林可显著降低其所带来的胃肠道相关不适症状[35]。Feldstein 等报道使用 325mg 阿司匹林用于单侧膝关节置换术后 VTE 预防的胃肠道副作用发生率达 3.2%，而 81mg 阿司匹林胃肠道副作用发生率为 0.8%，二者之间有统计学差异[36]。同时也有回顾性研究报道，新型口服抗凝药物、低分子肝素进行术后抗凝也存在类似的消化道不良反应。Nielen 等报道的一篇回顾性研究表明，在 TJA 患者术后 VTE 预防中，低分子肝素相比于阿司匹林有更高的消化道出血风险（THA HR:2.0 (0.2–17.2)；TKA HR:20.9 (1.9–232.3); Aspirin: Reference），而在全髋关节置换术（Total Hip Arthroplasty, THR）患者中，新型口服抗凝药物相比于阿司匹林同样有较高的消化道出血风险（HR：9.4 (1.1–82.0); Aspirin: Reference）[13]。

3.3 阿司匹林用于 VTE 预防的社会经济价值

阿司匹林是多种疾病的基础用药，其价格低廉，安全可靠，副作用较小。在抗凝治疗方面，阿司匹林相比于低分子肝素，以及利伐沙班、达比加群等新型口服抗凝药物，价格优势明显。Schousboe 等、Mostafavi 等的药物经济学研究均表明，阿司匹林相比于低分子肝素或者华法令应用于 TJA 后 VTE 预防可显著减少患者医疗支出，且疗效确切[37-38]。阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防出血风险相对较小，因此使用过程中无需长期监测血液学相关结果，避免患者反复抽血，减少患者医疗支出。阿司匹林为口服药物，相比于低分子肝素等使用更加方便，无需皮下注射，患者依从性更好。

3.4 阿司匹林用于 VTE 预防的剂量及疗程研究

AAOS 静脉血栓预防指南中推荐阿司匹林用于关节置换术围手术期血栓预防的方案为：325mg 一日两次,自手术当日起开始服用阿司匹林，共服用 6 周，但因对于关节置换术后阿司匹林 VTE 预防的最佳使用剂量及疗程的相关研究较少，因此在阿司匹林使用剂量及疗程方面的推荐等级为 C 级[16]。在既往的研究中，阿司匹林的使用方案多与 AAOS 指南中推荐相一致，Raphael 的研究中阿司匹林组患者服用阿司匹林 325mg 一日两次至术后 6 周[21]；Radzak 的研究中则是同样剂量阿司匹林服用至术后 30 天[31]。Guy Cafri 的研究中纳入了 30499 例患者，其中 5124 例患者使用阿司匹林进行关节置换术后抗凝治疗，大部分患者阿司匹林使用方案为 325mg qd，仅有 473 例患者使用方案为 81mg qd 或 162mg qd[26]。而在阿司匹林的使用时机方面，多数相关研究均为术后当日起予以口服阿司匹林进行 VTE 预防，而部分研究中，阿司匹林可作为抗凝药物的补充或延续治疗而被使用。2015 年的一篇回顾性分析中，9035 例关节置换术后患者术后住院期间使用低分子肝素进行 VTE 预防治疗，出院后更换为口服阿司匹林继续治疗至术后 6 周。在术后 6 周的随访过程中，症状性 VTE 发生率为 2.55%，PE 发生率为 1.28%，致死性 PE 的发生率为 0.03%[39]。David R. Anderson 等的两项前瞻性研究中，均将阿司匹林作为抗凝药物的延续治疗而使用，包括使用利伐沙班 5 天后序贯单独使用阿司匹林继续治疗，或使用低分子肝素 10 天后更换为阿司匹林继续治疗。该两项研究结果均认为更换阿司匹林与继续原抗凝药物治疗相比，两者疗效无显著差异。但更换阿司匹林后，可减少患者医疗支出，避免皮下注射等创伤性操作，有利于提高患者依从性[18-19]。对于单独使用阿司匹林与抗凝药物序贯阿司匹林用于关节置换术后 VTE 预防的疗效对比，目前尚无相关报道。

在阿司匹林剂量方面，目前越来越多的研究倾向于认为低剂量阿司匹林用于血栓预防效果良好，与大剂量阿司匹林相似，甚至小剂量阿司匹林对于血栓的形成可能有更好的抑制作用。一项体外凝血实验表明，凝血酶产生水平的下降可见于 75mg/d 阿司匹林组，而非 500mg/d 阿司匹林组[40]。同样，在一项双盲随机对照实验中，75mg/d 与 300mg/d 阿司匹林减少微血管损伤后凝血酶产生的作用相似[9]。在纤维蛋白方面，Antovic 的研究

指出使用阿司匹林进行血栓预防的患者中，320mg/d 的阿司匹林对于纤维蛋白的抑制作用较 37.5mg/d 弱[12]，另有研究认为，较高剂量的阿司匹林可通过乙酰化抗凝血酶 III 而降低其抗凝血作用[41]。在临床研究方面，有心脑血管疾病预防方面的研究认为，小剂量阿司匹林（75-100mg）即可对心脑血管事件有足够的预防作用[42]。Feldstein 等对比 81mg 阿司匹林与 325mg 阿司匹林用于单侧 TJA 术后 VTE 预防的并发症发生情况，总疗程均为 4 周。结果表明两种剂量阿司匹林患者 PE 及 DVT 发生率无差异，而 325mg 患者胃肠道毒性反应（恶心、呕吐等）发生率显著高采用 81mg 阿司匹林的患者[36]。Parvizi 等的前瞻性研究认为：81mg BID/d 阿司匹林与 325mg BID/d 阿司匹林（疗程均为 4 周）用于关节置换术后血栓预防 VTE 发生率相似（0.1% vs. 0.3%， P=0.345）[43]。因此，小剂量阿司匹林对于关节置换术后 VTE 的预防效果肯定，我们可以考虑使用小剂量阿司匹林进行关节置换术后 VTE 预防，降低阿司匹林所带来的胃肠道反应以及其他风险。

四．目前研究的局限性

虽然包括 ACCP-9、AAOS 在内的国外指南均推荐阿司匹林可应用于关节置换术后 VTE 的预防中，且目前已有较多文献肯定其疗效，但是总体而言，多数研究仍具有一定的局限性，阿司匹林是否可作为关节置换术后 VTE 预防的常规用药仍有一定争议。

首先，目前多数研究均为回顾性病例对照研究，缺乏更为全面，严谨的多中心、前瞻性、随机对照研究。回顾性研究入组病例易存在选择偏倚，尽管部分研究通过严格的纳入及排除标准增加病例的随机性，但入组病例在年龄、性别、合并症、VTE 预防方案及时间等方面仍存在有较大差异，而这些因素对于结果可能存在有一定的影响。其次，虽然目前并无指南明确提出关节置换术后患者 VTE 风险分级及相应的抗凝药物选用的原则，但是目前对于 TJA 术后 VTE 高风险患者，如：既往有 VTE 病史的患者，多选用抗凝药物作为 VTE 预防首选，而阿司匹林仅用于 VTE 的常规预防。因此，病例选择中存在一定的偏倚。再者，目前对于阿司匹林用于静脉血栓预防的相关机制仍存在一定的疑问，过去认为动脉血栓的形成很大程度上依赖于血小板的粘附和聚集，而静脉系统流速缓慢，血栓形成对于血小板依赖程度低，因此，抗血小板药物主要应用于动脉血栓的预防，而对静脉血栓的预防效果较差。而目前尽管有较多研究认为阿司匹林用于关节术后静脉血栓预防疗效肯定且安全性好，但就其在静脉血栓预防中的机制仍需进一步的基础研究。

综上所述，根据指南及目前相关研究结论，阿司匹林可考虑作为关节置换术后 VTE 常规预防药物，其相比于低分子肝素、Xa 因子抑制剂等抗凝药物预防效果相当，出血风险小，安全性较好，且具有价格低廉，使用方便，使用过程中无需监测等优点。在阿司匹林剂量选择方面，小剂量阿司匹林即可有良好的预防效果，并可减少阿司匹林的消化道不良反应。目前对于阿司匹林用于骨科关节置换术后 VTE 预防的大型前瞻性随机临床试验以及对于阿司匹林用于静脉血栓预防的机制仍需进一步研究，从而为临床实践提供更充分的理论依据。

【参考文献】

1.中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36:65-69.

2.Schulman S, Ageno W, Konstantinides S V. Venous thromboembolism: Past, present and future.[J]. Thrombosis & Haemostasis, 2017, 117:1219-1229.

3.Undas A, Brummel-Ziedins K, Mann K G. Why does aspirin decrease the risk of venous thromboembolism? On old and novel antithrombotic effects of acetyl salicylic acid[J]. J Thromb Haemost, 2014,12:1776-1787.

4.British Medical Journal Publishing Group. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy -

III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients[J]. Bmj, 1994, 308:235-246.

5.Bloch B V, Patel V, Best A J. Thromboprophylaxis with dabigatran leads to an increased incidence of wound leakage and an increased length of stay after total joint replacement.[J]. Bone & Joint Journal, 2014, 96-B:122-126.

6.Semeraro F, Ammollo C T, Morrissey J H, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4[J]. Blood, 2011, 118:1952-1961.

7.Szczeklik A, Krzanowski M, Gora P, et al. Antiplatelet drugs and generation of thrombin in clotting blood[J]. Blood, 1992,80:2006-2011.

8.Osnes L T, Foss K B, Joo G B, et al. Acetylsalicylic acid and sodium salicylate inhibit LPS-induced NF-kappa B/c-Rel nuclear translocation, and synthesis of tissue factor (TF) and tumor necrosis factor alfa (TNF-alpha) in human monocytes[J]. Thromb Haemost, 1996,76:970-976.

9.Undas A, Undas R, Musial J, et al. A low dose of aspirin (75 mg/day) lowers thrombin generation to a similar extent as a high dose of aspirin (300 mg/day)[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000,11:231-234.

10.He S, Bark N, Wang H, et al. Effects of acetylsalicylic acid on increase of fibrin network porosity and the consequent upregulation of fibrinolysis[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2009,53:24-29.

11.Ajjan R A, Standeven K F, Khanbhai M, et al. Effects of aspirin on clot structure and fibrinolysis using a novel in vitro cellular system[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009,29:712-717.

12.Antovic A, Perneby C, Ekman G J, et al. Marked increase of fibrin gel permeability with very low dose ASA treatment[J]. Thromb Res, 2005,116:509-517.

13.Nielen J T H, Dagnelie P C, Emans P J, et al. Safety and efficacy of new oral anticoagulants and low‐molecular‐weight heparins compared with aspirin in patients undergoing total knee and hip replacements[J]. Pharmacoepidemiology & Drug Safety, 2016, 25:1245-1252.

14.Salzman E W, Harris W H, DeSanctis R W. Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function[J]. N Engl J Med, 1971,284(23):1287-1292.

15.Guyatt G H, Akl E A, Crowther M, et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9 ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141:7S-47S.

16.Johanson N A, Lachiewicz P F, Lieberman J R, et al. Prevention of symptomatic pulmonary embolism in patients undergoing total hip or knee arthroplasty[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2009,17:183-196

17.Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial[J]. Lancet, 2000,355(9212):1295-1302.

18.Anderson D R, Dunbar M J, Bohm E R, et al. Aspirin versus low-molecular-weight heparin for extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip arthroplasty: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2013,158(11):800-806.

19.Anderson D R, Dunbar M, Murnaghan J, et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty[J]. N Engl J Med, 2018,378(8):699-707.

20.Chu J, Maselli J, Auerbach A D, et al. The risk of venous thromboembolism with aspirin compared to anticoagulants after hip and knee arthroplasty[J]. Thrombosis Research, 2017, 155:65-71.

21.Raphael I J, Tischler E H, Huang R, et al. Aspirin: an alternative for pulmonary embolism prophylaxis after arthroplasty?[J]. Clinical Orthopaedics & Related Research, 2014, 472:482-488.

22.Wang Z, Zheng J, Zhao Y, et al. Effectiveness and Tolerability of Anticoagulants for Thromboprophylaxis after Major Joint Surgery: a Network Meta-Analysis[J]. Cellular Physiology & Biochemistry International Journal of Experimental Cellular Physiology Biochemistry & Pharmacology, 2017, 42:1999-2020.

23.Zou Y, Tian S, Wang Y, et al. Administering aspirin, rivaroxaban and low-molecular-weight heparin to prevent deep venous thrombosis after total knee arthroplasty[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014,25(7):660-664.

24.Jiang Yi,Du Hui,Liu Jian et al. Aspirin combined with mechanical measures to prevent venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial.[J] .Chin. Med. J., 2014, 127: 2201-2205.

25.Agaba P, Kildow B J, Dhotar H, et al. Comparison of postoperative complications after total hip arthroplasty among patients receiving aspirin, enoxaparin, warfarin, and factor Xa inhibitors[J]. Journal of Orthopaedics, 2017, 14:537-543.

26.Cafri G, Paxton E W, Chen Y, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Drug Prophylaxis for Prevention of Venous Thromboembolism After Total Knee Arthroplasty[J]. Journal of Arthroplasty, 2017.32:3524-3528.

27.Burger W, Kneissl G D. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review[J]. Journal of Internal Medicine, 2005, 257:399-414.

28.Patel P A, Fleisher L A. Aspirin, clopidogrel, and the surgeon.[J]. Advances in Surgery, 2014, 48:211-222.

29.Meier R, Marthy R, Saely C H, et al. Comparison of preoperative continuation and discontinuation of aspirin in patients undergoing total hip or knee arthroplasty[J]. Eur J Orthop Surg Traumatol, 2016,26:921-928.

30.Schwab P E, Lavand'Homme P, Yombi J, et al. Aspirin mono-therapy continuation does not result in more bleeding after knee arthroplasty[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2017,25:2586-2593.

31.Radzak K N, Wages J J, Hall K E, et al. Rate of Transfusions After Total Knee Arthroplasty in Patients Receiving Lovenox   or High-Dose Aspirin[J]. J Arthroplasty, 2016,31:2447-2451.

32.Kulshrestha V, Kumar S. DVT prophylaxis after TKA: routine anticoagulation vs risk screening approach - a randomized study[J]. Journal of Arthroplasty, 2013, 28:1868-1873.

33.Pesce V, Patella V, Scaraggi A, et al. Thrombocytopenia after total knee arthroplasty[J]. Orthopedics, 2008,31:1239-1239

34.Skelley J W, Kyle J A, Roberts R A. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia[J]. J Thromb Thrombolysis, 2016,42:172-178.

35.Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. Br J Clin Pharmacol. 1993,35:219-226

36.Feldstein M J, Low S L, Chen A F, et al. A Comparison of Two Dosing Regimens of ASA Following Total Hip and Knee Arthroplasties[J]. J Arthroplasty, 2017,32:157-161.

37.Schousboe J T, Brown G A. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin compared with aspirin for prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty.[J]. Journal of Bone & Joint Surgery American Volume, 2013, 95:1256-1264.

38.Mostafavi T R, Rasouli M R, Maltenfort M G, et al. Cost-effective prophylaxis against venous thromboembolism after total joint arthroplasty: warfarin versus aspirin[J]. Journal of Arthroplasty, 2015, 30:159-164.

39.Asopa V, Cobain W, Martin D, et al. Staged venous thromboemolic events prophylaxis with low-molecular-weight heparin followed by aspirin is safe and effective after arthroplasty[J]. ANZ J Surg, 2015,85(9):652-657.

40.Wallen N H, Ladjevardi M. Influence of low- and high-dose aspirin treatment on thrombin generation in whole blood[J]. Thromb Res, 1998,92:189-194.

41.Villanueva G B, Allen N. Acetylation of antithrombin III by aspirin[J]. Semin Thromb Hemost, 1986,12:213-215.

42.Hart RG, Harrison MJ. Aspirin wars: the optimal dose of aspirin prevent stroke. Stroke. 1996 ,27:585-58

43.Parvizi J, Huang R, Restrepo C, et al. Low-Dose Aspirin Is Effective Chemoprophylaxis Against Clinically Important Venous Thromboembolism Following Total Joint Arthroplasty: A Preliminary Analysis[J]. J Bone Joint Surg Am, 2017,99:91-98.